Ueber Wundantisepsis mit Chininderivaten.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

vorgelegt von

Erich Rath
aus Boppard.

Tag der Promotion: 20. Juli 1920.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstr. 9.

15

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Rubner.

Referenten: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Bier.
Prof. Dr. Dönitz.

Auszug.

E h r l i c h s unvergängliches Verdienst ist es, durch Einführung der Chemotherapie in die medizinische Forschung den Grundstein gelegt zu haben zu Forschungen von weittragendster Bedeutung. Sein Ziel war, die sog. Therapia magna sterilisans zu erreichen, also durch eine einmalige Gabe eines minimal organotropen, aber maximal parasitotropen Mittels Heilung zu erzielen. Und es ist ja allgemein bekannt, wie nah er seinem Ziele durch die Entdeckung des Salvarsans gekommen ist.

Angeregt durch die chemotherapeutischen Erfolge E h r l i c h s stellten sich nun M o r g e n r o t h und seine Mitarbeiter die Aufgabe, das Chinin und seine Derivate in ihrer antiparasitären Wirkung zu erforschen. Als Beispiele seien von den in Betracht kommenden Verbindungen das Aethylhydrokuprein (C_2H_5), das Isoamylhydrokuprein (C_5H_{11}) und das Isoktylhydrokuprein (C_8H_{17}) genannt, mit denen wir uns hier in der Hauptsache zu beschäftigen haben.

M o r g e n r o t h benutzte für seine Versuche wie E h r l i c h zunächst Trypanosomen und er konnte feststellen, dass das Aethylhydrokuprein, später Optochin genannt, dem Chinin bedeutend in der Wirkung auf Trypanosomen überlegen ist. Einen wesentlichen Fortschritt auf dem eingeschlagenen Wege bedeutete es, als M o r g e n r o t h daraufhin dazu überging, seine Versuche auch auf bakterielle Infektionen, und zwar zunächst Pneumokokkeninfektionen auszudehnen. Es ist ihm dabei zum ersten Male gelungen, eine fortschreitende Infektion mit virulenten Bakterien chemotherapeutisch zu beeinflussen. Er kam zu dem Resultate, dass dem Chinin zwar nur eine geringe Desinfektionskraft auf Pneumokokken zukommt, die bei dem Hydrochinin etwas zunimmt und bei dem Optochin ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder bei dem Isoamylhydrokuprein oder Eukupin und dem Isoktylhydrokuprein oder Vuzin stark abzusinken.

Die Untersuchungen M o r g e n r o t h s, die die hohe Desinfektionskraft speziell des Optochins gegen Pneumo-

kokken erwiesen, veranlassten Ginsberg und Kaufmann, mit diesem Mittel Versuche am Kaninchenauge anzustellen, um etwaige Anhaltspunkte für die Behandlung des ulcus corneae serpens, einer typischen traumatischen Pneumokokkeninfektion, zu erlangen. Es bestätigte sich ihnen einmal die starke bactericide Wirkung einer $^{1}/_{2}{}^{0}/_{0}$ igen Optochinlösung, deren Wirksamkeit in hohem Grade abhängig war von der Zeitdauer der Einwirkung, und ferner zeigte sich, dass das Mittel vollständig unschädlich war für das lebende Gewebe.

Damit waren die Voraussetzungen für eine rationelle chemotherapeutische Behandlung des ulcus serpens mit Optochin geschaffen. Und in der Tat konnten bald Goldschmidt, Schur, Leber und viele andere über ihre ausgezeichneten Erfolge mit der Optochinbehandlung berichten. Die grundlegende Bedeutung der erfolgreichen Verwendung des Optochins beim ulcus serpens liegt aber darin, dass es hier zum ersten Male gelungen war, eine Desinfektion innerhalb der Wunde zu erreichen, was mit den üblichen Desinfektionsmitteln, dem Carbol, Sublimat usw., bisher nicht möglich war.

Die hervorragende praktische Brauchbarkeit des Optochins war für Morgenroth die Veranlassung, nun auch an anderen pathogenen Bakterien mit den Chinaalkaloiden Untersuchungen anzustellen, wobei er seine Hauptaufmerksamkeit den Streptokokken und Staphylokokken zuwandte, den Erregern der Wundinfektion, die ja im Weltkriege infolge ihres gehäuften Vorkommens stark in den Vordergrund getreten war. Zu welchen Ergebnissen Morgenroth gekommen ist, soll im folgenden kurz zusammengestellt werden: Er untersuchte zunächst der Reihe nach die einzelnen in Betracht kommenden Verbindungen vom Chinin ($COCH_3$) bis zum Dodecylhydrokuprein ($COC_{12}H_{25}$) in ihrer Wirksamkeit auf Streptokokken und stellte dabei fest, dass mit der Zunahme der Kohlenstoffatome des Alkyls eine steigende Desinfektionskraft auf Streptokokken zu beobachten ist, die mit acht Kohlenstoffatomen beim Isoktylhydrokuprein — Vuzin — ihren Höhepunkt erreicht und dann bei den höheren Homologen stark nachlässt. Folgende Tabelle soll das klar machen, die die Konzentrationen enthält, bei

denen die Streptokokken von den verschiedenen Verbindungen noch abgetötet werden:

Chinin	1 : 4 000
Aethylhydrokuprein (Optochin)	1 : 8 000
Isoamylhydrokuprein (Eukupin)	1 : 20 000 – 40 000
Heptylhydrokuprein	1 : 20 000—40 000
Isoktylhydrokuprein (Vuzin)	1 : 80 000
Dezylhydrokuprein	1 : 30 000
Dodecylhydrokuprein	1 : 10 000

Gegenüber Staphylokokken kam Morgenroth zu folgendem Ergebnis: Das Optochin entfaltet keine grössere Wirkung als das Chinin. Die Isopropylverbindung ist etwa 2 mal, die Isobutylverbindung etwa 3 mal, das Eukupin etwa 10 – 12 mal stärker als das Chinin und Optochin. Bei der Heptylverbindung erreicht die Wirksamkeit mit etwa vierzigfacher Erhöhung ihr Maximum, das Vuzin erweist sich als etwas weniger wirksam, und dann findet ein weiteres starkes Sinken statt beim Uebergang zur Decylverbindung. Vergleicht man die Desinfektionskraft der bis dahin üblichen Desinficientien, Sublimat, Phenol und Lysol, mit der des Vuzins auf Staphylokokken, so zeigt sich, dass zur vollständigen Abtötung der Staphylokokken vom Phenol und Lysol eine Verdünnung von 1 : 2500 resp. 1 : 3000 nötig ist, während vom Vuzin eine solche von 1 : 40 000 genügt. Gegenüber Sublimat ist Vuzin etwa 8—10 mal stärker wirksam. Die grosse prinzipielle Bedeutung dieser Untersuchungen, die den Chinaalkaloiden eine besondere Rolle unter den Desinficientien anweist, ergibt sich aus folgender Tatsache, die zuerst durch Tierversuch für das Optochin festgestellt worden ist: Im Gegensatz zu den anderen Desinfektionsmitteln wird die Wirkung der Chinaalkaloide bei Anwesenheit eiweisshaltiger Flüssigkeit nicht herabgesetzt, und die genannten Verbindungen besitzen die Fähigkeit, ohne dauernde Schädigung in tierisches Gewebe einzudringen.

Es galt nun, diese hoch bedeutsamen, in gewaltiger Forscherarbeit gewonnenen Resultate Morgenroths und Tugendreichs in die Praxis umzusetzen. Als erster erprobte Bier die desinfizierende Wirkung der höheren Chinaalkaloide praktisch am Menschen. Er bediente sich

bei seinen Versuchen in der Hauptsache des wasserlöslichen Eukupin bihydrochlorikum in 0,5% wässriger Lösung und behandelte zunächst damit heisse Abszesse, die punktiert, dann mit der Lösung ausgespült und schliesslich mit derselben Lösung leicht angefüllt wurden. Zwanzig z. T. grosse Abszesse wurden auf diese Weise glatt geheilt. Während bei Pleuraempyemen, auf die Bier ganz besonders seine Hoffnung gesetzt hatte, die Resultate schlecht waren, erwiesen sich Gelenkeiterungen als geeignet für die Behandlung, und ein schwerer Fall von Wundinfektion, der mit ausgezeichnetem Erfolge mit Eukupin behandelt wurde, veranlasste Bier, die Desinfektionskraft der Chinaalkaloide in der Wundantisepsis bei Kriegsverletzungen weiter erproben zu lassen. Er selbst hat zwar zuerst bei 14 Fällen von chronisch infizierten Wunden keine befriedigenden Ergebnisse gehabt, doch war nach seiner Meinung die Brauchbarkeit der Mittel dann erwiesen, wenn es gelang, durch prophylaktische Anwendung bei Wunden die Infektion zu verhüten.

Um hierüber Klarheit zu gewinnen, untersuchte Klapp auf Anregung Biers und Morgenroths vom Frühjahr 1917 ab im Felde die Chinaalkaloide auf ihre Verwendungsmöglichkeit als spezifische Desinfektionsmittel, speziell zunächst bei der prophylaktischen Wundbehandlung. Er gebrauchte zuerst auch das Eukupin, ging aber dann bald zu dem Isoktylhydrokuprein über, dem er den Namen Vuzin gab nach der französischen Stadt Vouziers, wo er seine ersten Versuche machte.

Im Anfang arbeitete Klapp mit einer Vuzinlösung von der Konzentration 1 : 10 000, bei der er weder örtliche Entzündungserscheinungen, noch für den Körper giftige Resorptionserscheinungen beobachtete. Zunächst verwandte er das Vuzin nur zur Oberflächenantisepsis, wie die anderen Antiseptica, doch schlug er bald einen ganz neuen Weg ein und zog das Vuzin zur Infiltration der Wunden und ihrer Umgebung heran. Das war ein gewaltiger Fortschritt! Gelang es doch mit diesem von Klapp als Tiefenantisepsis bezeichneten Verfahren, die Infektionserreger in ihren verborgensten Schlupfwinkeln aufzusuchen.

Folgende Gruppen kriegschirurgischer Verletzungen

wurden nun nach und nach der verstärkten prophylaktischen Behandlung zugeführt:

1. reine Weichteilwunden,
2. Weichteilknochenschüsse,
3. Gelenkschüsse,
4. Gasbrandinfektionen.

Die eben genannte verstärkte Prophylaxe im Klapp-schen Sinne besteht:

1. aus der primären Ausschneidung der Wunden nach Friedrich und
2. aus der Tiefeninfiltration der ausgeschnittenen Wunden mit Morgenrothschen Chininderivaten.

Die Wirkung dieser letzteren zerfällt nach den Beobachtungen, die man dabei machte, in 3 Komponenten:

1. eine physikalische,
2. eine baktericide,
3. eine biologisch-chemische.

Die erste macht sich dadurch geltend, dass die Wunde gewissermassen von innen nach aussen ausgespült wird, da die infiltrierte Vuzinlösung zum grossen Teil wieder aus der Wunde ausströmt, die zweite dadurch, dass das Wachstum der Keime zum mindesten gehemmt wird, da eine Abtötung vorläufig wohl noch nicht stattfindet, solange noch mit den bis jetzt üblichen Konzentrationen gearbeitet wird. So gebrauchte Klapp zuletzt meist Lösungen von 1 : 5000 bis zu 800 ccm und bei kleineren Wunden, bei denen nicht so viel Flüssigkeit eingespritzt werden konnte, die Lösung 1 : 1000. Die dritte Komponente tritt dadurch in die Erscheinung, dass nach der Einspritzung der Vuzinlösung die Eitersekretion stark herabgesetzt wird und eine Hemmung der Granulationsbildung eintritt.

Es haben nun nach Klapp für die erfolgreiche Anwendung der Chinaalkaloide in der verstärkten Prophylaxe bei den verschiedenen angeführten Gruppen folgende Richtlinien zu gelten:

Weichteilwunden werden zunächst in näherer und weiterer Umgebung mit Vuzinlösung, der zu Anästhesiezwecken 0,5% Novokain + Suprarenin zugesetzt wird, umspritzt, dann von allem nicht mehr lebensfähigen Gewebe gesäubert und schliesslich nochmals umspritzt. Solche tadel-

los gereinigten Wunden sollen nach Möglichkeit gleich zugenäht werden.

Knochenverletzungen müssen unter Ausschneidung des Wundkanals sofort freigelegt und von allen Splittern und Periost entblössten Knochenzacken befreit und dann ausgiebig infiltriert werden.

Bei Gelenkverletzungen wird der Wundkanal bis ins Gelenk ausgeschnitten, die Kapsel von gesunder Stelle aus punktiert und das Gelenk bei offener Wunde mit Vuzin ausgespült. Nach Verschluss des Gelenkes und nochmaliger Ausspülung lässt man je nach der Grösse 5—20 ccm Vuzin darin. Dönitz empfiehlt, ein Gelenk sofort bei der Einlieferung zu punktieren und mit Vuzinlösung zu füllen, um ihm bis zur Operation einen vorläufigen Schutz gegen die Infektion zu geben.

Frische Fälle von Gasbrand oder auch gasbrandverdächtige Wunden müssen ausgeschnitten und reichlich mit Vuzinlösung, ½—1 l, umspritzt werden.

Auf diese Weise wurden fortlaufend 215 reine Weichteilwunden behandelt, die alle geheilt wurden, darunter 207 ohne jede Komplikationen. Unter 95 Weichteil-Knochenverletzungen waren 19 primäre Absetzungen und eine sekundäre Amputation nötig. Bei den übrigen war der Verlauf im ganzen gutartiger als früher und die Heilungsdauer sehr abgekürzt. Von 57 Gelenkverletzungen mit drei Amputationen und einer Resektion gelang es bei 42, bereits im Feldlazarett eine mehr oder weniger grosse Beweglichkeit des Gelenkes zu erzielen, ja ein Teil der Patienten wurde direkt wieder felddienstfähig. Bei Gasbrandinfektionen fehlen bisher wegen Mangel an Material grössere Erfahrungen.

Diese ausgezeichneten Erfolge, die Klapp in Zusammenarbeit mit Dönitz, Krüger u. a. hatte, ermutigten auch andere Chirurgen, sich der Vuzintherapie im Klappschen Sinne zuzuwenden. So berichtet Fenner speziell über seine sehr guten Erfahrungen, die er bei Gelenkverletzungen mit Vuzin gemacht hat. Ausser Fenner tritt noch Bibergeil auf Grund seiner Resultate warm für die Verwendung des Vuzins ein. Dasselbe gilt von Ansinn, der 220 nicht mit Vuzin und 100 mit Vuzin behandelte Fälle gegenüberstellen kann, bei denen sich die Wirkung

des Mittels auffallend bemerkbar machte. Ansinn empfiehlt noch, um die Wirksamkeit des Vuzins dadurch zu erhöhen, dass es länger an Ort und Stelle festgehalten wird, den Zusatz von 30 ccm Gummiarabicum auf 1000 ccm Vuzinlösung.

Zu einer allgemeinen Aussprache über Vuzin kam es auf dem 3. Kriegschirurgentag in Brüssel, wo sich Klapp, Dönitz, Schöne, Härtel, Stich und Ansinn, ohne ein abschliessendes Urteil abgeben zu wollen, sehr günstig über das Vuzin in seiner prophylaktischen Anwendung äusserten, von der, wie später Ostrowski zeigte, auch zur Verhütung der sog. latenten Infektion bei Nachoperationen mit bestem Erfolge Gebrauch gemacht werden kann.

Während also in der Prophylaxe das Vuzin Ausgezeichnetes leistet, muss betont werden, dass die therapeutische Anwendung der Chinaalkaloide bei bereits ausgebrochener Infektion noch viel zu wünschen übrig lässt. Jedenfalls gehen auf diesem Gebiete die Meinungen noch sehr auseinander. Bier z. B. warnt vorläufig noch nach seinen Erfahrungen vor der Anwendung der Chinaalkaloide bei fortschreitenden Phlegmonen, Empyemen und ähnlichen Prozessen, denn er hat bisher nur bei heissen Abscessen und Gelenkeiterungen Gutes von der Behandlung gesehen. Dagegen tritt wieder Rosenstein, der sich eingehend mit der therapeutischen Beeinflussung bereits ausgebrochener Infektionen beschäftigt hat, sehr für die Verwendung des Eukupins und Vuzins ein bei heissen Abszessen, Drüseneinschmelzungen, fortschreitenden Phlegmonen, abscedierenden und parenchymatösen Mastitiden, Karbunkeln, Furunkeln, Erysipelen und Pleuraempyemen. Natürlich ist auch er sehr dafür, dass noch mit der nötigen Vorsicht und nur mit Auswahl der Fälle die Therapie eingeleitet wird.

Hofmann, Hammerschlag und Wassertrüdinger sprachen sich dahin aus, dass sich das neue Verfahren zunächst nur für abgegrenzte Eiterungen, Abszesse und Gelenkphlegmonen eigne, während bei fortschreitenden Phlegmonen, besonders solcher der Sehnenscheiden, und bei parenchymatösen Mastitiden die Therapie mit den Chinaalkaloiden noch versage.

Zum Schluss will ich noch auf Versuche von Morgenroth und Bumke eingehen, die die Aussicht auf

weitere ungeahnte Möglichkeiten für die Wundantisepsis mit Chininderivaten eröffnen. Es ist den beiden Forschern nämlich gelungen, Verbindungen herzustellen, die eine viel höhere und vor allem viel schnellere Desinfektionskraft entfalten als die Chinaalkaloide, was bei der Abhängigkeit dieser Mittel von der zeitlichen Einwirkung von grosser Bedeutung ist. Diese neuen Verbindungen sind die sog. Chinatoxine, die aus den Chinaalkaloiden durch Aufspalten des Chinuklidinkerns entstehen.

Bei der Untersuchung der Chinatoxine auf ihre spezifische desinfizierende Wirkung gegenüber Staphylokokken und Streptokokken kam Morgenroth zu folgendem Resultate: Das Eukupinotoxin ist dem Eukupin in seiner Einwirkung auf Staphylokokken um das Vierfache überlegen, und noch grösser wird der Unterschied, wenn man den zeitlichen Verlauf ins Auge fasst. Hier stellt sich das Verhältnis zwischen Eukupin und Eukupinotoxin bei sofortiger Abimpfung auf 1 : 30, bei Abimpfung nach einer ½ Stunde noch immer auf 1 : 16, und erst ganz allmählich kommt man nach 24 Stunden auf das Verhältnis 1 : 4.

Zu ganz ähnlichen Resultaten führt die Untersuchung des Eukupinotoxins auf seine Desinfektionskraft gegenüber Streptokokken.

Was für das Eukupinotoxin in bezug auf Stärke und Schnelligkeit der Desinfektion im Vergleich zum Eukupin gilt, hat ungefähr in demselben Masse auch Geltung für das Vuzinotoxin, bei dem das Verhältnis zum Vuzin bei sofortiger und ½ stündiger Prüfung 4 : 1 bis 16 : 1 beträgt.

Es bleibt vorläufig abzuwarten, welche praktische Bedeutung diese Entdeckung für die antiseptische Wundbehandlung mit Chininderivaten haben wird.

Kurz zusammengefasst kann also gesagt werden: Die Entdeckung der hohen Desinfektionskraft der Chininderivate durch Morgenroth, im Zusammenwirken mit der Klappschen Tiefenantisepsis speziell mit Eukupin und Vuzin, war eine medizinische Tat von Bedeutung, die, wenn auch noch längst nicht zum Letzten ausgewertet, bereits zu grossartigen Erfolgen in prophylaktischer und therapeutischer Beziehung geführt und damit die antiseptische Wundbehandlung in ganz neue Bahnen geleitet hat.